UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

ANNÉE 1971 N° 8

ETUDE DU POUVOIR ANESTHESIQUE LOCAL DU 2 N [B (4 PROPIONYLPHENOXY) ETHYL] AMINO 2 PHENYLPROPANE ET DU 2 N [B (4 HYDROXYPROPYLPHENOXY) ETHYL] AMINO 2 PHENYLPROPANE

THÈSE

pour le Doctorat en Chirurgie Dentaire
TROISIÈME CYCLE

Présentée et soutenue publiquement le 22 Décembre 1971

par

HOANG VAN TUYEN
Chirurgien-Dentiste

Membres du Jury
- MM. CADENAT — *Président*
- CAUJOLLE
- Mme CAUJOLLE-MEYNIER — *Assesseurs*
- MM. GRAZIDE
- PHAM-HUU-CHANH — *Invité*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543907_0031

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

ANNÉE 1971 N° 8

ETUDE DU POUVOIR ANESTHESIQUE LOCAL DU 2 N [B (4 PROPIONYLPHENOXY) ETHYL] AMINO 2 PHENYLPROPANE ET DU 2 N [B (4 HYDROXYPROPYLPHENOXY) ETHYL] AMINO 2 PHENYLPROPANE

THÈSE

pour le Doctorat en Chirurgie Dentaire
TROISIÈME CYCLE

Présentée et soutenue publiquement le 22 Décembre 1971

par

HOANG VAN TUYEN
Chirurgien-Dentiste

Membres du Jury :
- MM. CADENAT — *Président*
- CAUJOLLE — *Assesseurs*
- Mme CAUJOLLE-MEYNIER — *Assesseurs*
- MM. GRAZIDE — *Assesseurs*
- PHAM-HUU-CHANH — *Invité*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

U N I V E R S I T E P A U L S A B A T I E R

T O U L O U S E

Président : Mr LARENG
Vice Président : Mr MATHIS
Secrétaire Général : Mr PRINEAU

U N I T E D' E N S E I G N E M E N T & D E R E C H E R C H E

D' O D O N T O L O G I E

Directeur : Mr SOULET

PROFESSEURS :

1er grade : MM BOUYSSOU
LAGARRIGUE
MERLE BERAL
SOULET

2ème grade : MM CHANCHUS
CLAUZADE
JONIOT
LUBESPERE
RIGAL
RIVES
RODITTI
ROQUES P.
VIVENT

ASSISTANTS : MM BENQUE
CHAVOIN
DAUDIBERTIERES
ETZOL
NAVES
VERGE

Responsable de l'Administration : Mr MARCHISET, attaché d'Administration Universitaire.

L'Université Paul SABATIER déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891).

Mis à jour au 18/11/1971

A MES PARENTS

Auxquels je dois le meilleur de moi-même, je dédie ce travail, bien faible témoignage de ma piété filiale et de ma reconnaissance infinie.

A MA FEMME

A MINH-DUC, MINH-TAM

A MINH-CHAU, MINH-DIEP

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le PROFESSEUR H. CADENAT

Professeur à la Faculté de Médecine,

Stomatologiste des Hôpitaux.

Ce Maître nous a appris à aimer l'Art Dentaire et a développé en nous le goût du progrès et de l'effort. C'est ainsi qu'il nous a encouragé avec une bienveillante sollicitude, à entreprendre cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre plus profond attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le PROFESSEUR GRAZIDE

Ex Chef de Travaux à la Faculté de Médecine

Nous avons eu le privilège d'être son élève et de bénéficier de son enseignement élégant et rigoureux.

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance et nos sincères remerciements pour avoir bien voulu juger notre travail.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le PROFESSEUR F. CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie à l'U. E. R. des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse,

Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités,

Membre correspondant de l'Académie de Médecine,

Membre de l'Académie de Pharmacie,

Officier de la Légion d'Honneur.

Nous avons été touché de la confiance qu'il nous a témoignée en nous accueillant dans son laboratoire et de l'extrême bonté avec laquelle il a mis à notre disposition tout le matériel nécessaire à la réalisation de notre thèse,

Nous le prions d'accepter, par ce présent travail, le témoignage de notre profonde gratitude et de notre entier dévouement.

A NOTRE JURY DE THESE :

Madame le PROFESSEUR D. CAUJOLLE-MEYNIER

Professeur de Sciences Naturelles à l'U. E. R. des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse.

Qu'elle veuille bien accepter nos respectueux hommages et notre déférente gratitude pour avoir bien voulu juger notre travail.

A Monsieur le PROFESSEUR N. P. BUU-HOI

Directeur de Recherche au C. N. R. S. à Paris.

Nous avons une admiration sans borne pour cet éminent cancérologue et chimiste, amoureux de Science et de Recherche qui a su rester véritablement humain.

En plus de l'idéal qu'il représente pour nous, nous lui devons la matière même de notre travail : les molécules complexes qu'il a bien voulu synthétiser pour nous.

Avec nos plus vifs remerciements, nous le prions d'accepter ici le témoignage de notre grande admiration et de notre plus entier dévouement.

A NOTRE MAITRE :

Monsieur le DOCTEUR PHAM-HUU-CHANH

Docteur en Pharmacie,

Docteur ès-Sciences,

Lauréat de l'Académie Nationale de Médecine,

Maître de Recherche au C. N. R. S.,

Chef de laboratoire de Physiologie et de Pharmacodynamie du Centre de Recherche sur les Toxicités.

Il a dirigé notre travail avec autorité et bienveillance.

Sa grande érudition, son habileté expérimentale et ses conseils judicieux nous ont précieusement aidé à mener à bien ce travail.

Sa passion pour la recherche, son courage forcent notre admiration et notre respect.

Dans toutes les circonstances, imperturbable, il poursuit ses recherches avec le même enthousiasme et le même désintéressement, la même rigueur et la même exigence.

Nous le prions de bien vouloir accepter notre profonde gratitude et notre entier dévouement.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE,

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DES SCIENCES
DE TOULOUSE,

A TOUS NOS MAITRES DE L'INSTITUT ODONTO-
STOMATOLOGIQUE DE TOULOUSE,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. SOULET, DIRECTEUR
de l'U. E. R. d'ODONTOLOGIE DE TOULOUSE,

A TOUS NOS COLLEGUES ET AMIS CHERCHEURS DU
LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ET DE PHARMACODYNAMIE
DU CENTRE DE RECHERCHES SUR LES TOXICITES :

C. AZEMA
M. C. AZUM-GELADE
IN-SOKAN
P. KAN
MAI-XUAN-QUANG
J. PATTE
Y. PLANCADE
A. SAINT-PAU
Y. SAINT-PAU
VO-VAN-PHUONG

Avec nos vifs remerciements et notre très sincère
amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VETERINAIRE G. FAURE
Ingénieur au C. N. R. S.

A TOUS NOS COLLEGUES ET AU PERSONNEL DU CENTRE
DE RECHERCHE SUR LES TOXICITES.

Notre travail n'a pu être accompli que grâce à l'aide qui nous a été accordée par le Centre National de la Recherche Scientifique. Il a été grandement facilité par d'excellentes conditions de travail, par l'atmosphère de cordialité, l'esprit d'équipe et la sympathie des chercheurs que nous avons toujours trouvés au CENTRE DE RECHERCHES SUR LES TOXICITES DE TOULOUSE.

Nous exprimons notre déférente gratitude à nos Maîtres :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE,
Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie,
Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités.

MADAME LE PROFESSEUR D. CAUJOLLE-MEYNIER,
Professeur de Sciences Naturelles,
Directeur du Service de Toxicologie au Centre de Recherches sur les Toxicités.

MONSIEUR LE DOCTEUR PHAM-HUU-CHANH,
Maître de Recherches au C. N. R. S.
Chef du laboratoire de Physiologie et de Pharmacodynamie au Centre de Recherches sur les Toxicités.

ETUDE DU POUVOIR ANESTHESIQUE LOCAL DU 2-N-[β-(4-PROPIONYLPHENOXY)-ETHYL] AMINO-2-PHENYLPROPANE ET DU 2-N-[β-(4-HYDROXYPROPYLPHENOXY)-ETHYL]-AMINO-2-PHENYLPROPANE

ETUDE DU POUVOIR ANESTHESIQUE LOCAL DU 2-N-[β(4-PROPIONYLPHENOXY)-ETHYL] - AMINO-2-PHENYLPROPANE ET DU 2-N-[β (4-HYDROXYPROPYLPHENOXY) - ETHYL] - AMINO-2-PHENYLPROPANE

P L A N _ D E _ L A _ T H E S E

AVANT-PROPOS

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LES ANESTHESIQUES LOCAUX

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CHIMIQUE DU 2-N-[β-(4-PROPIONYLPHENOXY)-ETHYL] -AMINO-2-PHENYL-PROPANE ET DU 2-N-[β-(4-HYDROXYPROPYLPHENOXY)- ETHYL] -AMINO-2-PHENYL-PROPANE

TROISIEME PARTIE

ETUDE DE L'ACTIVITE ANESTHESIQUE LOCALE DU 2-N-[β-(4-PROPIONYL-PHENOXY)-ETHYL] -AMINO-2-PHENYLPROPANE ET DU 2-N-[β-(4-HYDROXY-PROPYLPHENOXY)-ETHYL] -AMINO-2-PHENYLPROPANE.

Chapitre I : Anesthésie de surface.

- Matériel et méthodes
- Résultats expérimentaux

Chapitre II : Anesthésie de conduction

- Matériel et méthodes
- Résultats expérimentaux

Chapitre III : Anesthésie d'infiltration

- Matériel et méthodes
- Résultats expérimentaux

QUATRIEME PARTIE

DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE

CINQUIEME PARTIE

RESUME

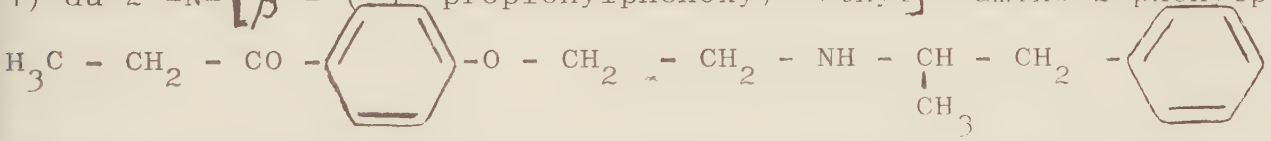
I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

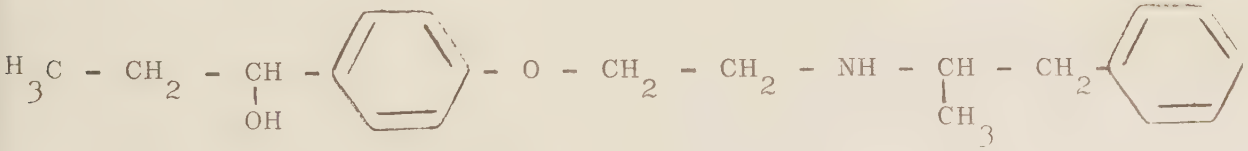
Les recherches sur les relations entre la constitution chimique et l'activité anesthésique locale ont porté jusqu'à présent sur des composés de taille moléculaire relativement modeste comme c'est le cas des anesthésiques locaux actuellement employés dans la pratique médicale et odontostomatologique : pour un degré d'activité déterminé, plus la molécule est petite, plus le coefficient thérapeutique exprimé en moles est faible.

Il nous a semblé intéressant, dans le cadre de nos recherches sur les nouveaux anesthésiques locaux, de nous orienter vers des composés de taille moléculaire plus élevée. C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à deux molécules qui ont été synthétisées pour un tout autre but mais dont la structure rappelle celle des anesthésiques locaux connus. Il s'agit :

1) du 2 -N-[β - (4- propionylphénoxy) -éthyl] -amino-2-phénylpropane (II)



2) - du 2-N -[β - (4 -hydroxypropylphénoxy)) -éthyl] amino-2-phénylpropane (I) qui dérive du (II) par réduction.



P R E M I E R E P A R T I E

GENERALITES SUR LES ANESTHESIQUES LOCAUX

GENERALITES SUR LES ANESTHESIQUES LOCAUX

Les anesthésiques locaux sont des médicaments qui atténuent ou abolissent l'activité des éléments sensoriels et des fibres nerveuses périphériques sans modification ou altération musculaire.

On distingue :

- Les anesthésiques de surface dont l'action se porte principalement sur les éléments sensibles : ils sont utilisés en badigeonnage, en imbibition, en instillation, en pulvérisation, en compression.

- Les anesthésiques d'infiltration et les anesthésiques de conduction qui agissent sur les troncs nerveux.

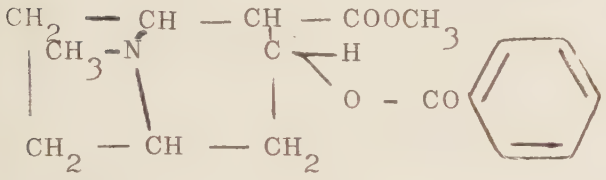
-L'anesthésie d'infiltration est réalisée en injectant de la substance anesthésique dans la région où l'on doit faire une intervention légère;

Si l'injection est faite au voisinage d'un tronc nerveux important, on bloque la conduction de ce nerf et par conséquent on provoque l'insensibilisation de la zone située en amont. On réalise ainsi une anesthésie de conduction ou une anesthésie tronculaire. Les anesthésiques de conduction sont utilisés en injection intracellulaire ou intraligamentaire pour l'anesthésie par infiltration locale ou en injection au niveau du tronc nerveux pour l'anesthésie régionnale ou tronculaire.

CHLORHYDRATE DE COCAÏNE

La cocaïne est l'alcaloïde principal des feuilles d'Erythroxylon coca (Erythroxylée).

C'est un ester benzoïque et méthylique de l'ecgonine.



La cocaïne est un anesthésique de surface et de conduction.

Effets secondaires

La cocaïne est un sympathomimétique, elle provoque : vasoconstriction, hypertension, tachycardie et mydriase.
Elle renforce tous les effets de l'adrénaline, de la noradrénaline et des nerfs sympathiques.

La cocaïne excite, avant de déprimer le système nerveux central.

La cocaïne donne de l'accoutumance.

SUCCEDANES DE SYNTHESE DE LA COCAÏNE.

Des accidents survenus à la suite de l'emploi de la cocaïne ont incité les chimistes à préparer par synthèse des succédanés moins toxiques.

D'après VALETTE (I969); on peut classer les anesthésiques locaux de synthèse suivant leur structure chimique.

1) - Benzoates d'amino-alcools.

2) - Para-aminobenzoates d'alcools.

3) - para-aminobenzoates d'amino-alcools.

4) - para-alcoxybenzoates d'amino-alcools.

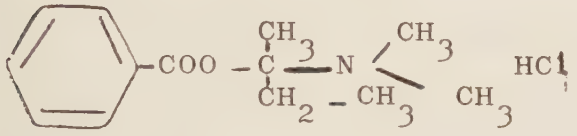
5)- amides;

6)- aminoéthers.

1)- Benzoates d'amino-alcools.

-Amyléine - Stovaïne.

C'est le benzoyl-diméthyl-amino-diméthyl-éthyl-carbinol chlorhydrate.



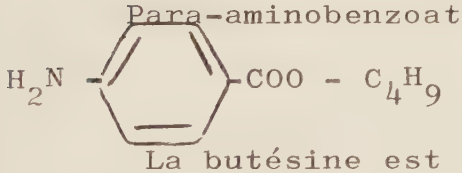
L'amyléine est un bon anesthésique local de conduction mais un mauvais anesthésique de surface.

Inconvénients : L'amyléine est acide en solution. Elle est irritante et hyperémiante.

2) - Para-aminobenzoates d'alcools.

- Butoforme, Butésine, Scuroforme.

Para-aminobenzoates de n-butyle.

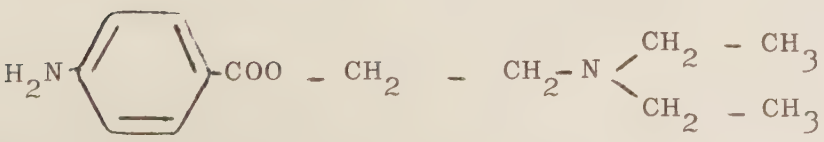


La butésine est insoluble dans l'eau. Elle est utilisée sous forme de poudre ou en solution huileuse à saturation, comme topique anesthésiant dans les ulcérations buccales, en pommade ou en suppositoire.

3) - Para-aminobenzoates d'amino-alcools.

a)- Procaïne, Novocaïne, Scurocaïne, Allocaïne, Syncaïne

Para-aminobenzoyl-diéthylamino-éthanol, chlorhydrate.



C'est un bon anesthésique de conduction mais un anesthésique de surface médiocre.

La procaïne est peu toxique, même par voie intraveineuse.

Inconvénients : La procaïne est un poison du système nerveux autonome et du système nerveux central. Elle est ganglioplégique, parasympathicolytique. Elle potentialise les actions de l'adrénaline.

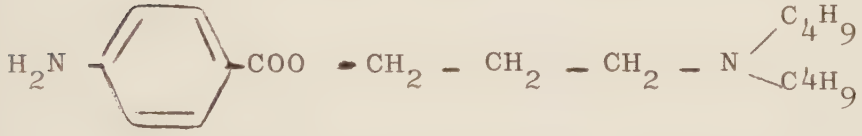
La procaïne provoque une vasodilatation périphérique et une hypotension.

Elle déprime le système nerveux central à doses toxiques.

La procaïne antagonise les sulfamides et provoque parfois des troubles cutanés de nature allergique.

b)- Butacaïne, Butelline, Butyne.

para-amino-benzoyl-dibutylamino propanol, sulfate.

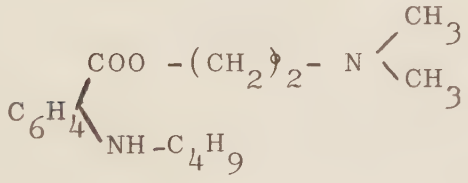


La butacaïne est aussi active que la cocaïne sur les muqueuses et un peu plus active sur les fibres sensitives et motrices.

Inconvénients : La butacaïne est aussi toxique que la cocaïne et provoque des accidents graves.

c) - Tétracaïne, Pontocaïne, Pantocaïne.

4- n- butyl-amino-benzoyl-diméthyl-amino-éthanol, chlorhydrate.



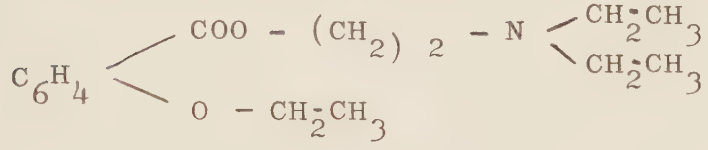
La tétracaïne est 25 fois plus active que la cocaïne sur les muqueuses et IO fois plus active par infiltration.

La toxicité est 4 à I5 fois plus grande que celle de la cocaïne.

4) -Para-alcoxybenzoates d'amino-alcools.

a)- Maxicaïne, Paréthoxycaïne.

4- éthoxybenzoyl-diéthyl-amino-éthanol-chlorhydrate.



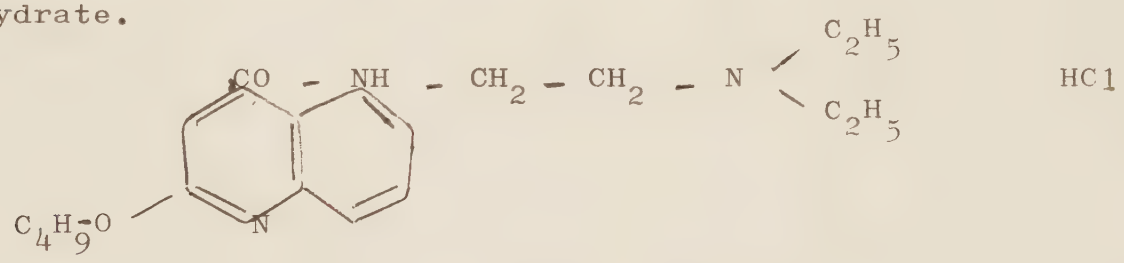
La paréthoxycaïne est un puissant anesthésique de surface et de conduction.

Elle n'est pas vasodilatatrice. Elle n'a pas de pouvoir anti-sulfamide ni de propriétés allergisantes.

5) - Amides.

a)- Dibucaïne, Percaïne, Nupercaïne, Cinchocaïne.

2- diéthyl-amino-éthylamide de l'acide 2 - butyloxycinchoninique, chlorhydrate.



La dibucaïne est 100 fois plus active que la cocaïne sur les muqueuses, mais son pouvoir anesthésique d'infiltration est moins accusé car elle traverse difficilement le tissus conjonctif.

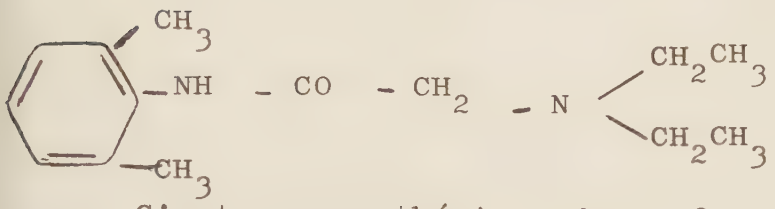
La dibucaïne est 10 à 20 fois plus toxique que la cocaïne.

La dibucaïne s'élimine lentement. Elle atteint plus facilement le coeur que les autres anesthésiques locaux du groupe de la procaïne. Elle provoque l'oedème, la nécrose des tissus et une altération des

fibres nerveuses qui amènent parfois des névralgies et même des paralysies transitoires.

b)- Lignocaïne, Xylocaïne, Lidocaïne.

Diéthylamino- 2, 6 - diméthyl - acétanilide.



C'est un anesthésique de surface et de conduction à action rapide et prolongée, elle est 3 fois plus anesthésique que la procaïne sur les muqueuses et sur les nerfs, mais elle est 2 fois plus toxique.

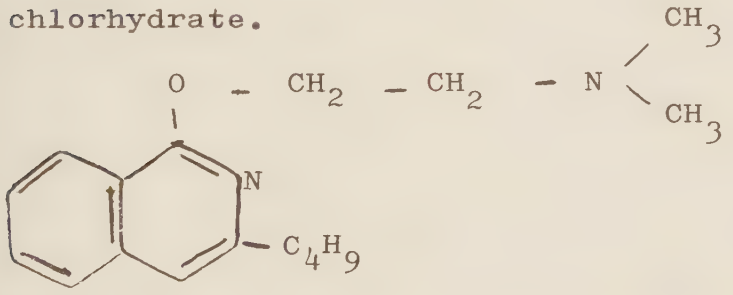
Elle est ganglioplégique comme la procaïne : elle provoque l'hypotension et la dépression cardiaque.

La lignocaïne est, avec la procaïne, l'un des anesthésiques locaux les plus utilisés aujourd'hui.

6) - Aminoéthers.

a)- Diméthisoquine-quotane.

I- (/3 -diméthyl-amino-éthoxy) - 3- butylisoquinoléine chlorhydrate.

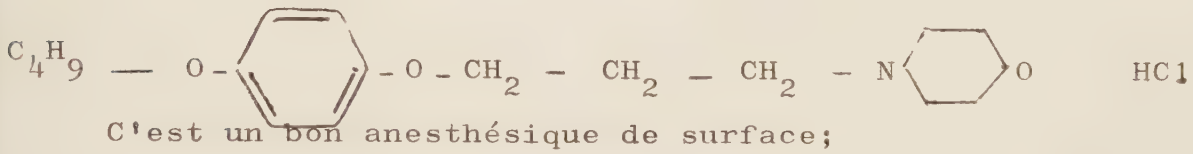


La diméthisoquine comme anesthésique de surface est 250 fois plus active que la cocaïne mais c'est un anesthésique de conduction médiocre.

Elle est 2 fois plus toxique que la cocaïne.

b)- Proxazocaïne (Ch1) Tronothane.

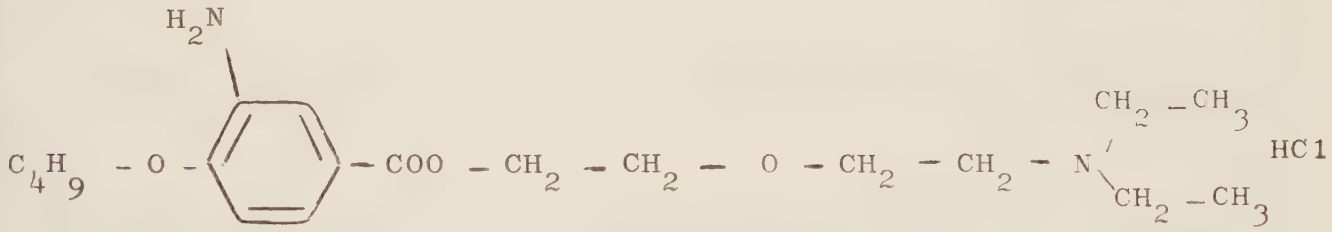
n -butoxy-4-phényl-morpholinopropyléther chlorhydrate.



C'est un bon anesthésique de surface;

c)- Bétoxycaïne- Millicaïne.

Amino-3-butoxy-4-benzoyl- diéthylamino-éthoxy-éthanol chlorhydrate.



L'effet anesthésique local de la bétoxycaïne est rapide et prolongé. Sa toxicité est relativement faible.

x

x x

D E U X I E M E P A R T I E

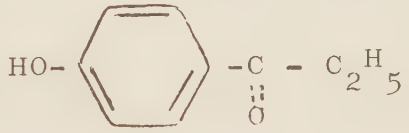
ETUDE CHIMIQUE DU 2-N-[β-(4-PROPIONYLPHENOXY) ETHYL]AMINO-2-PHENYLPROPANE ET DU 2-N-[β-(4-HYDROXYPROPYLPHENOXY)-ETHYL-]AMINO-2-PHENYLPROPANE.

ETUDE CHIMIQUE DU 2-N-[β-(4-PROPIONYLPHENOXY)-ETHYL]-AMINO-2- PHE - NYLPROPANE (II) ET DU 2-N-[β(4-HYDROXYPROPYLPHENOXY)-ETHYL]-AMINO-2- PHENYLPROPANE(I).

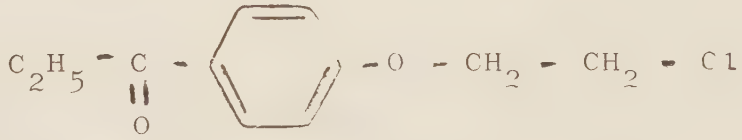
SYNTHESE.

I.-2-N[β-(4-propionylphénoxy) - éthyl]- amino2-phénylpropane (II)

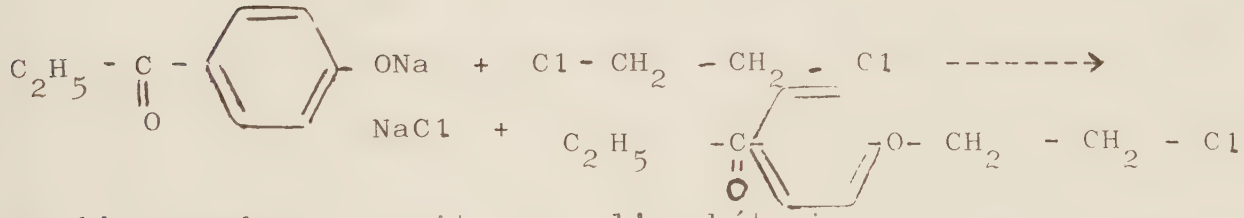
Le composé II a été synthétisé par PINHAS (I969) à partir de la p-hydroxy-propiophénone.



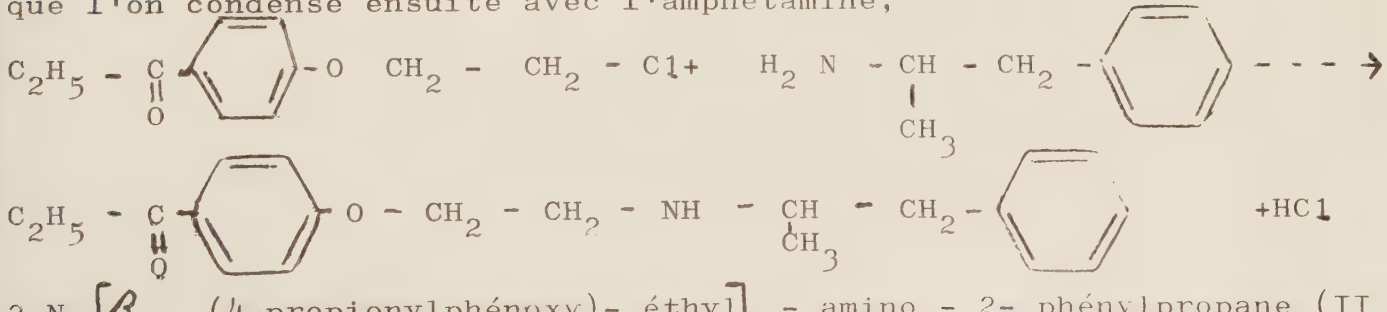
VIA le composé



4-(β -chloroéthoxy)-propiophénone



que l'on condense ensuite avec l'amphétamine,

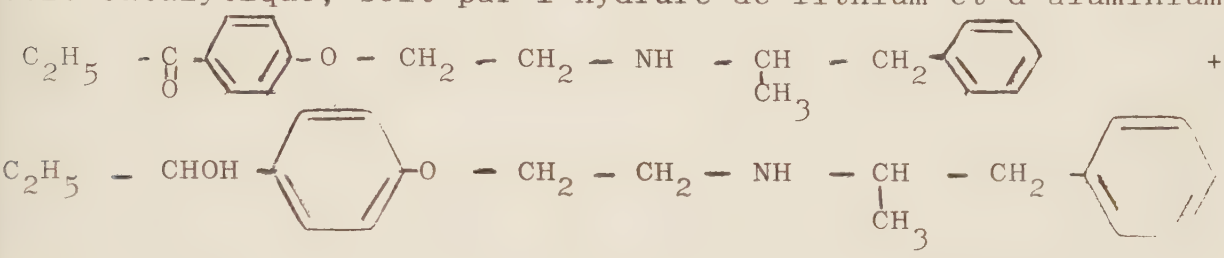


2-N-[β - (4-propionylphénoxy)- éthyl] - amino - 2- phénylpropane (II)

On utilise le composé II sous la forme de son chlorhydrate, qui est une substance stable, soluble dans l'eau.

II.- 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy) - éthyl] -amino-2-phényl-propane (I)

Le composé I a été obtenu par réduction du composé II, soit par voie catalytique, soit par l'hydrure de lithium et d'aluminium ($AlLiH_4$).



Le composé I a été utilisé sous forme de chlorhydrate soluble dans l'eau.

ETUDE STRUCTURALE

L'étude structurale des composés I et II a été réalisée par spectrométrie infrarouge (IR) et résonnance magnétique nucléaire (RMN).

I.- Spectrométrie infrarouge. (fig.1,2)

Les spectres infrarouges des deux composés étudiés ont été réalisés sur le IR IO Beckman. Les produits ont été mis en pastilles avec KBr. La précision de l'appareil en cm^{-1} est de ± 8 de 4 000 à 2 000, et ± 4 en-dessous.

Composé I

Le produit montre un pic OH lié par liaison hydrogène à 3 420 cm^{-1}. Après la région des vibrations CH de valence (3 0 30 à 2 880) apparaît un massif dû à la présence du groupe - NH_2^+ Cl^- .

Fig. 1

Spectre infrarouge du 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl] -amino-2-phénylpropane (I)

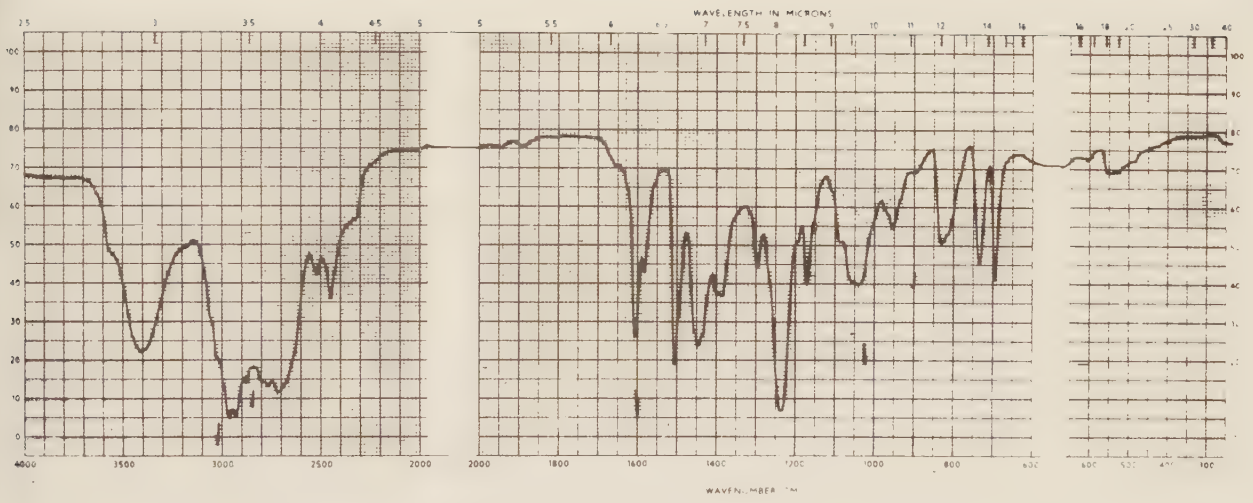


Fig. 2

Spectre infrarouge du 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phényl propane (II)

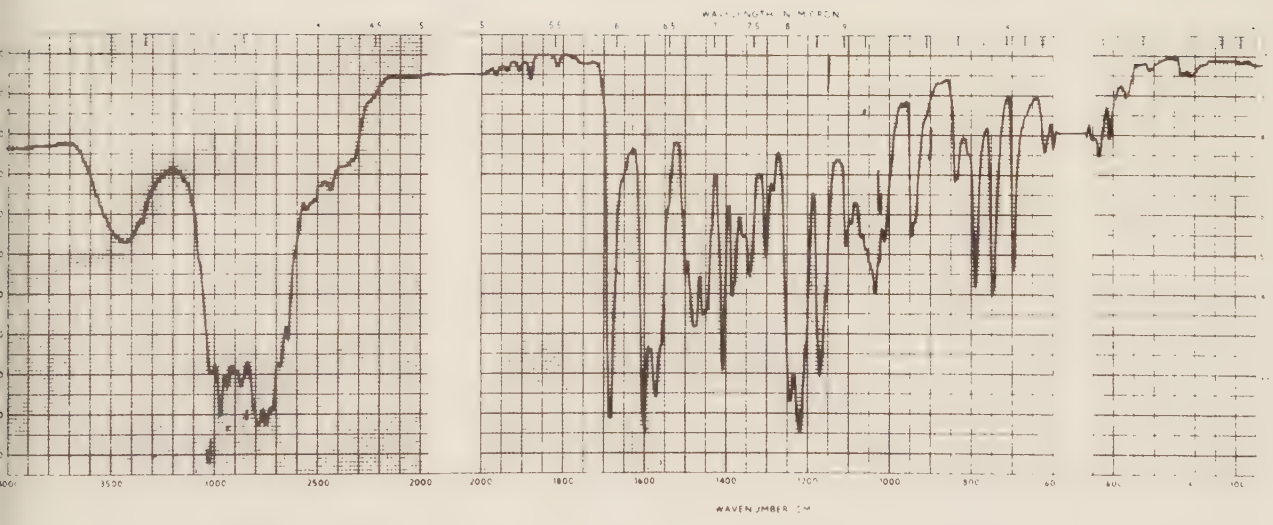


Fig. 3

Spectre de résonance magnétique nucléaire du 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phényl-propane (I).

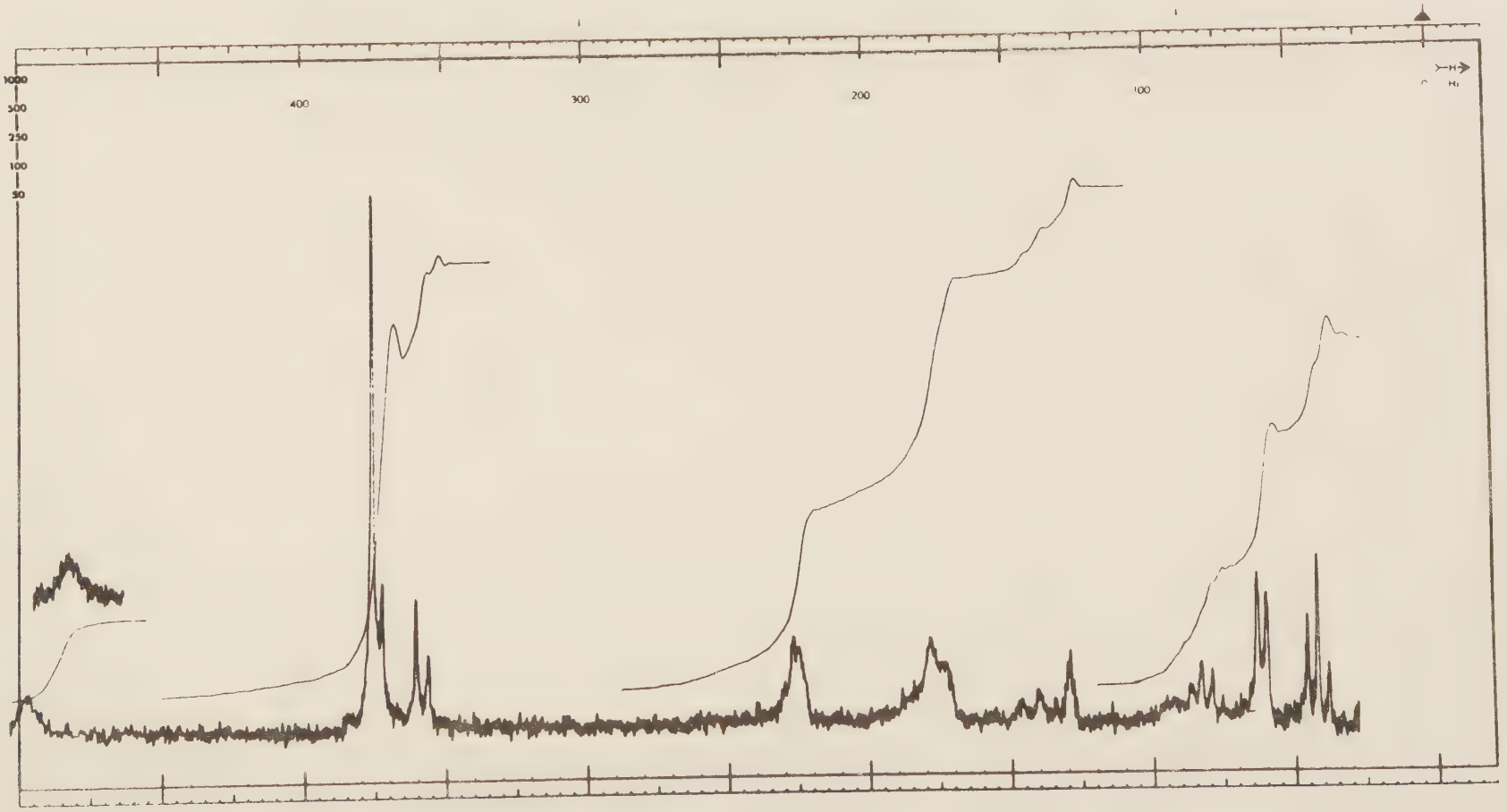
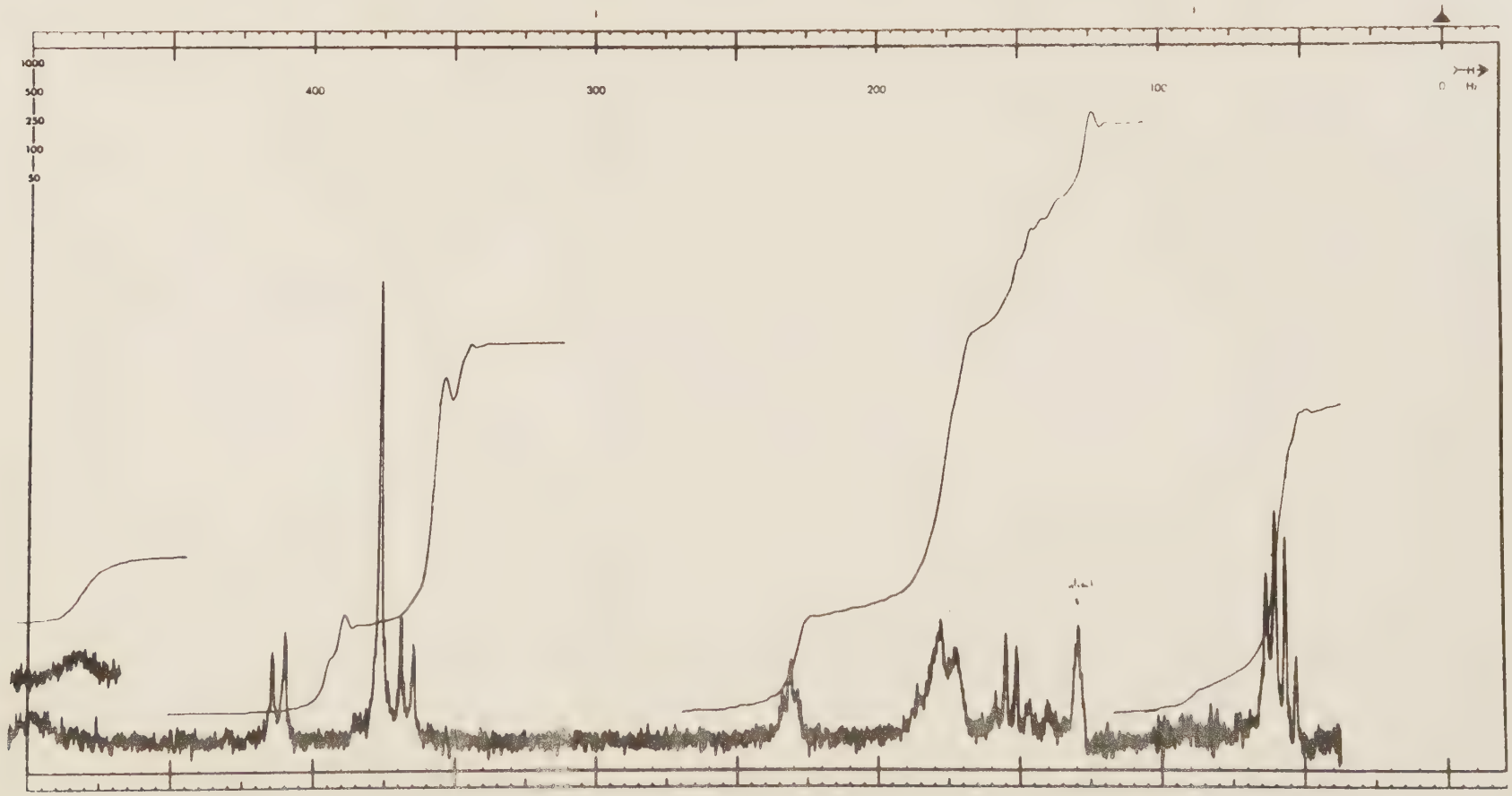


Fig 4

Spectre de résonance magnétique nucléaire du 2-N-[β-(4-propionylphénoxy-éthyl]-amino-2-phénylpropane (II).



Entre I600 et I450 apparaissent les bandes caractéristiques du noyau benzénique.

enfin, une bande forte vers I240 cm^{-1} indique la présence d'une liaison -O - éther.

Composé II

L'attribution est sensiblement la même, mise à part la bande OH.

On rencontre de plus à I685 cm^{-1} un pic intense caractéristique d'une cétone. De plus, il apparaît vers I575 cm^{-1} une bande forte montrant la conjugaison du noyau benzénique auquel ce carbonyl est attaché.

II. - Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire. (fig. 3, 4)

Les spectres RMN ont été obtenus au spectromètre RMN Varian (HA I00) on a utilisé comme solvant le DMSO D6 (DMSO perdeutéré).

- Vers - I0. I0 $^{-6}$ un signal assez large correspondant à 2 protons : NH_2^+

Vers -7, 5 . I0 $^{-6}$ on trouve un massif avec un système AA'BB' dégénéré et le signal du noyau benzénique monosubstitué. Les protons en ortho du groupement C = O sont plus "déblindés" dans le composé II, ce qui est dû à l'anisotropie diamagnétique du C= O.

Le système A_2B_2 $(-CH_2-CH_2)$ donne deux massifs à - 3,5 et - 4, 2. $I0^{-6}$ correspondant à deux triplets mal résolus.

- Vers - 3.$I0^{-6}$ un quadruplet (CH_2 voisin du groupement C = O dans le composé II, alors que ce quadruplet se trouve vers -1,7.$I0^{-6}$ pour le composé I.

Vers- 1.$I0^{-6}$ un triplet du $CH_3 - CH_2 - CHOH$

Un doublet correspondant au $-\overset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-$

Quant aux signaux des CH, couplés avec de nombreux protons, ils semblent sortir du bruit de fond à - 1,8 et - 2, 8.IO $^{-6}$.

Enfin, on note vers -3,4.IO $^{-6}$ un massif dû à l'eau contenue dans le DMSO D_6; dans ce massif se trouve, sans doute, pour le composé I le proton de l'hydroxyle.

T R O I S I E M E P A R T I E

ETUDE DE L'ACTIVITE ANESTHESIQUE LOCALE.

C H A P I T R E P R E M I E R

ANESTHESIE LOCALE DE SURFACE

MATERIEL ET METHODES

Nous avons mis en évidence l'activité anesthésique locale de surface par la technique de J. REGNIER (I929) basée sur le réflexe oculo-palpébral du lapin. Dans des conditions normales, un seul attouchement de la cornée du lapin par un crin provoque immédiatement la fermeture des paupières; l'oeil soumis à l'action d'un anesthésique local ne réagit qu'à la suite de la répétition des attouchements dont le nombre mesure le degré de l'anesthésie.

Dans le cas où l'anesthésie est profonde, la cornée se montre pratiquement inexcitable.

Par convention, on admet que l'absence du réflexe oculo-palpébral après I00 stimulations représente une anesthésie complète.

Nos expériences ont été réalisées sur des lapins mâles adultes (Oryctolagus cuniculus L de souche Bourgogne) de même élevage. Le poids varie entre 2 et 2,7 kg.

Cinq lapins sont mis côte à côte dans une batterie de 5 boîtes de contention, seule la tête de l'animal est libre, dépassant la boîte.

Les essais se passent dans une petite salle bien isolée , à l'abri des courants d'air et dont l'éclairage est tamisé.

Nous avons utilisé l'anesthésiomètre du Professeur LECHAT qui permet de mesurer avec précisionla fréquence des stimuli (I00 à la minute) et la force de la stimulation mécanique sur la cornée, (2,5g).

Seul l'oeil droit de l'animal a été testé.

Nous avons adopté le protocole expérimental préconisé par LECHAT (I956) :

- Au temps -5 minutes, on fait un attouchement sur la cornée du lapin pour s'assurer de sa sensibilité.

- Au temps 0, on dépose sur la cornée de l'animal 0, 50 ml de la solution étudiée.

- Puis on stimule la cornée au bout de 3,6,I0,I5 minutes, puis toutes les 5 minutes pendant une heure après le dépôt de la substance anesthésique dans l'oeil du lapin.

Pour l'évaluation du pouvoir anesthésique local du produit étudié, on porte en abscisses le temps et en ordonnées le nombre de stimulations provoquant le retour du réflexe oculo-palpébral, le nombre de stimulations ne dépassant pas I00 à la minute.

Cette courbe donnant le degré de l'anesthésie en fonction du temps permet de mesurer avec précision les caractéristiques de l'activité anesthésiante du produit étudié : (fig 5).

1) - l'effet anesthésique global (S) . S représente l'intégrale de la courbe, nous le calculons en faisant la somme totale des stimulations.

2) - le degré maximal de l'anesthésie (N).

3) - la durée totale en minutes de l'anesthésie (D) ($\pm$ 2,5mn).

Fig. 5

Paramètres caractéristiques de l'activité anesthésique locale.

S = effet anesthésique global

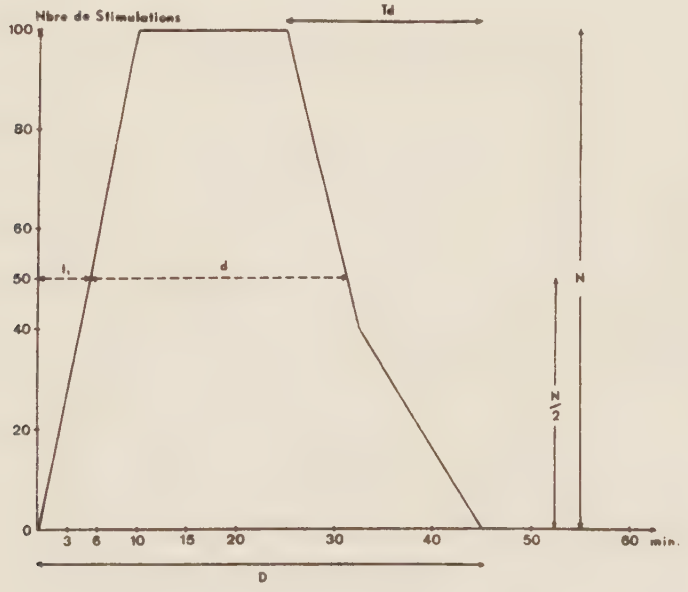
N = degré maximal de l'anesthésie

D = durée totale en minutes de l'anesthésie (± 2,5 min.)

d = durée de l'anesthésie moyenne

t_1 = temps d'installation de l'anesthésie

Td = temps de défervescence



4) - la durée de l'anesthésie moyenne (d) : temps pendant lequel l'anesthésie se maintient au-dessus de la moitié de sa valeur maximale $\frac{N}{2}$;

5) - le temps d'installation de l'anesthésie (t_1), temps compris entre le temps 0 et le moment où $\frac{N}{2}$ est atteint.

6) - le temps de défervescence (Td), temps compris entre le moment où le maximum d'intensité est atteint et le retour du réflexe oculo-palpébral.

On trace ensuite la courbe dose-action pour chacun des paramètres considérés (étude statistique).

Les pouvoirs anesthésiques locaux de I et de II ont été étudiés comparativementavec ceux des principaux anesthésiques locaux de référence, en l'occurence la cocaïne, la procaïne, la maxicaïne et la xylocaïne.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Nos essais ont porté sur I95 lapins.

Les tableaux I à VI rapportent les variations de chacun des paramètres de l'anesthésie locale de surface en fonction des concentrations des anesthésiques considérés. Ces variations sont matérialisées dans les graphiques 6 à 9.

Il ressort des résultats obtenus que :

1)- L'effet anesthésique global du composé II se manifeste fortement dès la concentration de 0, 1 g/I00 ml (400 stimulations) alors que celui de la cocaïne, de la maxicaïne et de la xylocaïne est encore faible à 1 g/I00 ml (moins de 240 stimulations).

Par ailleurs, les concentrations équipotentes (840 stimulations) sont de 0,35 g/I00 ml pour le II et de 5 g/I00ml pour la cocaïne et la xylocaïne. Il apparaît ainsi que le composé II est environ I5 fois plus actif que la cocaïne et la xylocaïne (fig.6). Il est en outre environ 50 fois plus actif que la maxicaïne.

2°)- Tous les produits étudiés, à l'exception de I, permettent d'atteindre rapidement l'anesthésie complète; le II le fait à des concentrations environ I0 fois plus faibles que celles de la cocaïne, de la xylocaïne et de la maxicaïne.

3) - La durée totale de l'anesthésie est à l'image de l'effet anesthésique global : la durée de l'activité anesthésique du II est bien plus longue que celle de la cocaïne, de la xylocaïne et de la maxicaïne et à des concentrations bien plus faibles. La figure7 rapporte des valeurs qui sont en-dessous de la réalité car notre protocole expérimental a limité nos essais à 60 minutes; or, à 0,35 g/ I00 ml, dans la quasi-totalité de nos expériences, et à 0,5 g/I00 ml dans la totalité de nos expériences, l'anesthésie reste complète bien au-delà de ce temps. Il y a lieu de remarquer que leI, qui a manifesté une activité anesthésique globale modérée aux concentrations utilisées, montre néanmoins une durée d'anesthésie notable.

4) - Les courbes des variations de la durée de l'anesthésie moyenne (fig. 8) et du temps de défervescence (fig. 9) en fonction des concentrations sont similaires et confirment la supériorité du II sur les anesthésiques locaux classiques pris comme produits de référence.

5) - Aux concentrations utilisées, le temps d'installation de l'anesthésie est légèrement plus long pour le II que pour la cocaïne, la xylocaïne et la maxicaïne.

TABLEAU I

Variations de l'effet anesthésique glo

Concentration g/100 ml	0,10	0,14	0,20	0,35	0,4
I	16 ± 8,9	-	42,4±10,2	-	63,8±30
II	398,4±95,9	286,4±93,6	567,2±166,5	853,4±216,4	-
Cocaïne	-	-	-	-	-
Maxicaïne	-	-	-	-	-
Xylocaïne	-	-	-	-	-

) de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

,55	1,00	1,70	2,00	2,90	5,00
-	-	-	-	-	-
236±25,4	-	-	-	-	-
734±42,3	100,7±56,8	439,6±24,6	596,2± 73,8	757 ±116,7	838,8±124,8
-	168,2±23,6	162,2±19,6	251 ± 57,5	228 ± 19,7	372 ± 32,4
-	233,9±62,8	298,6±91,3	520,3±129,9	658,6± 33,1	848,2± 98,3

TABLEAU II

Variations de la durée totale en minutes de l'anesthésie (D) de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

Concentration g/100 ml	0,10	0,14	0,20	0,35	0,40	0,55	1,00	1,70	2,00	2,90	5,00
I	16 ±9,9	-	41±3,7	-	33,2±8,9	-	-	-	-	-	-
II	≥39,3±4,2	31±5,3	> 54±6	≥50±6,9	-	≥60	-	-	-	-	-
Cocaïne	-	-	-	-	-	20±3,2	28,8±5,2	39±4,3	45±5,2	≥57 ±2	≥56±4
Maxicaïne	-	-	-	-	-	-	23,8±2	16±1	19±3,3	22 ±3,4	26±2,9
Xylocaïne	-	-	-	-	-	-	21 ±2,9	37±5,8	40±5,8	43,2±1,1	52±5,2

TABLEAU III

Variations de la durée de l'anesthésie moyenne (d) de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

Concentration g/100 ml	0,10	0,14	0,20	0,35	0,40	0,55	1,00	1,70	2,00	2,90	5,00
I	5 ±3,4	-	10,8±3,1	-	8,6±3,2	-	-	-	-	-	-
II	19,9±4,13	13,2±4	28,6±6,4	> 40,4±10,3	-	≫60	-	-	-	-	-
Cocaïne	-	-	-	-	-	5,4±0,9	6,5±2,5	18,6±1,9	28,4±3,3	> 39,8±7,5	> 37 ±6,3
Maxicaïne	-	-	-	-	-	-	6,7±0,8	5,4±0,8	10,6±3,2	8,4±1,4	15,6±2,0
Xylocaïne	-	-	-	-	-	-	10,6±2,4	17,4±1,5	23 ±6,1	29,8±2,4	39 ±5,6

TABLEAU IV

Variations du temps de défervescence (Td) de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

Concentration g/100 ml	0,10	0,14	0,20	0,35	0,40	0,55	1,00	1,70	2,00	2,90	5,00
I	10 ±6,9	-	25,8±4,5	-	29±88	-	-	-	-	-	-
II	> 33,4±4,5	24,8±5,2	>> 49,6±6,9	>> 47,6±8,2	>> 60	-	-	-	-	-	-
Cocaïne	-	-	-	-	-	15,2±2,8	24,3±5,3	33,4±4,4	40,2±5,6	> 54 ±3	> 47,6±5,6
Maxicaïne	-	-	-	-	-	-	20,3±1,8	13 ±1	16 ±3,3	19 ±3,4	23 ±2,9
Xylocaïne	-	-	-	-	-	-	17,4±3,0	28 ±1	35 ±6,7	40,4±1	49 ±5,2

TABLEAU V

Variations du degré maximal d'anesthésie (N) de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations.

Concentration g/100 ml	0,10	0,14	0,20	0,35	0,40	0,55	1,00	1,70	2,00	2,90	5,00
I	2,6±2,6	-	19,8±6,8	-	20,4±6,2	-	-	-	-	-	-
II	71,9±10,1	77±18,4	88 ±9,7	95,6±4,4	-	100±0	-	-	-	-	-
Cocaïne	-	-	-	-	-	37,4±16,6	52,5±21,4	100±0	100±0	100±0	100±0
Maxicaïne	-	-	-	-	-	-	72,6± 7,7	100±0	98±2	100±0	100±0
Xylocaïne	-	-	-	-	-	-	82,4±9,1	100±0	100±0	100±0	100±0

TABLEAU VI

Variations du temps d'installation (t_i) de l'anesthésie de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

Concentration g/100 ml	0,10	0,14	0,20	0,35	0,40	0,55	1,00	1,70	2,00	2,90	5,00
I	2,6±1,6	-	12 ±3,5	-	2,8±0,4	-	-	-	-	-	-
II	3,7±1,2	3,4±0,8	2,6±0,6	3,2±0,4	-	2 ±0,32	-	-	-	-	-
Cocaïne	-	-	-	-	-	2,8±0,7	3,0±0,6	1,6±0.6	2,4±0,7	2,4±0,5	1,2±0,2
Maxicaïne	-	-	-	-	-	-	1,5±0,2	1 ±0	1 ±0	1 ±0	1 ±0
Xylocaïne	-	-	-	-	-	-	1,6±0,3	1 ±0	2,3±0,7	1,2±0,2	1 ±0

Fig. 6

Variations de l'effet anesthésique global (S) de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

---

Abscisses : concentration en g/100 ml.

Ordonnées : nombre des stimulations.

I : 2-N-[β -(4-hydroxypropylphénoxy)- éthyl] - amino -2-phénylpropane.

II : 2- N-[β -(4-propionylphénoxy)-éthyl] -amino-2-phénylpropane.

III : Cocaïne.

IV : Maxicaïne.

V : Xylocaïne.

Fig. 6

Variations de l'effet anesthésique global (S) de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

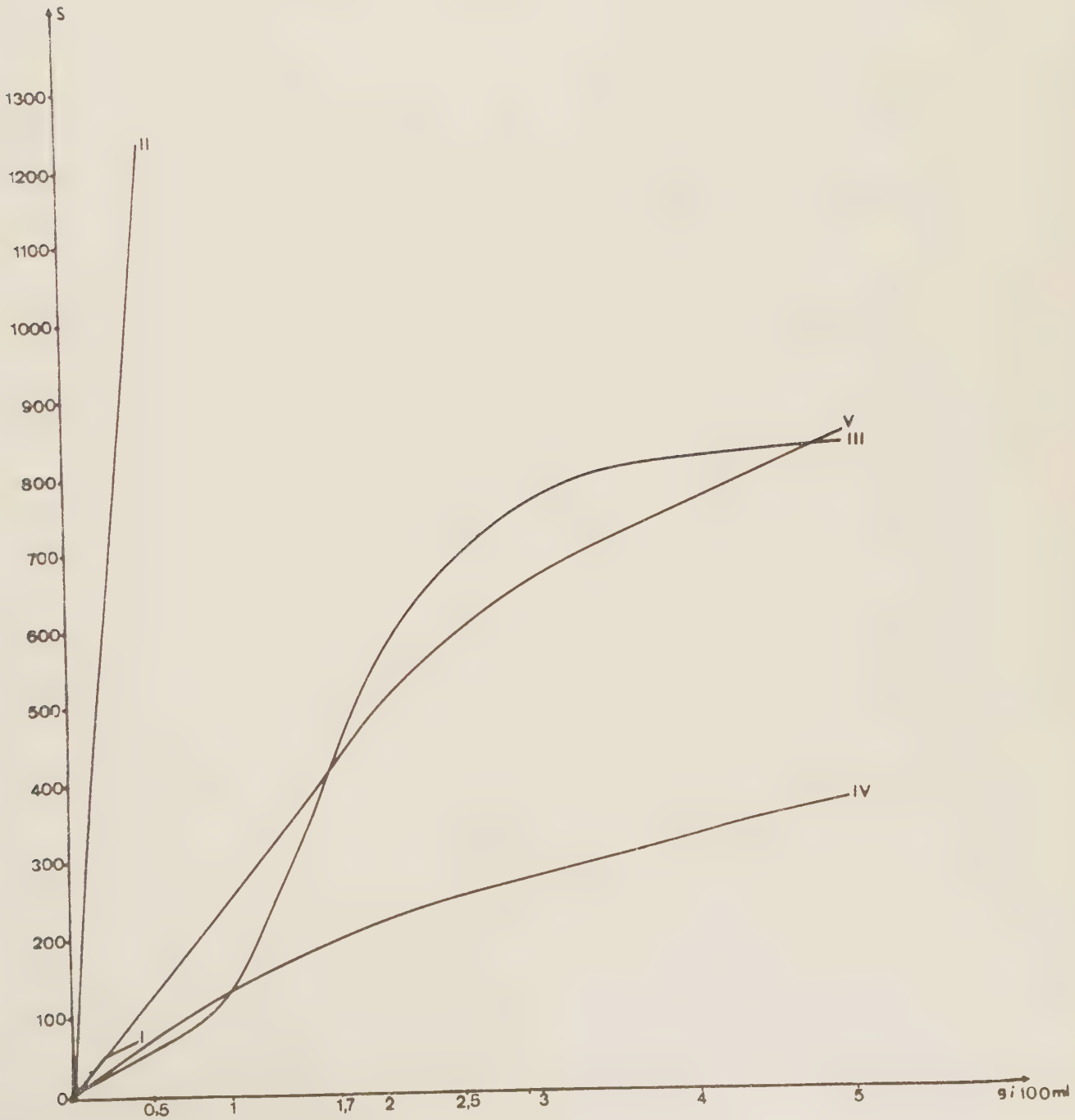


Fig. 7

Variations de la durée totale de l'anesthésie (D) en minutes de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

---

Abscisses :concentration en g/100 ml.

Ordonnées: durée totale de l'anesthésie en minutes.

I : 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)]-éthyl-amino-2-phénylpropane.

II : 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane.

III : Cocaïne.

IV : Maxicaïne.

V : Xylocaïne.

Fig. 7

Variations de la durée totale de l'anesthésie (D) en minutes de chacun des produits étudiés en fonctio

des concentrations

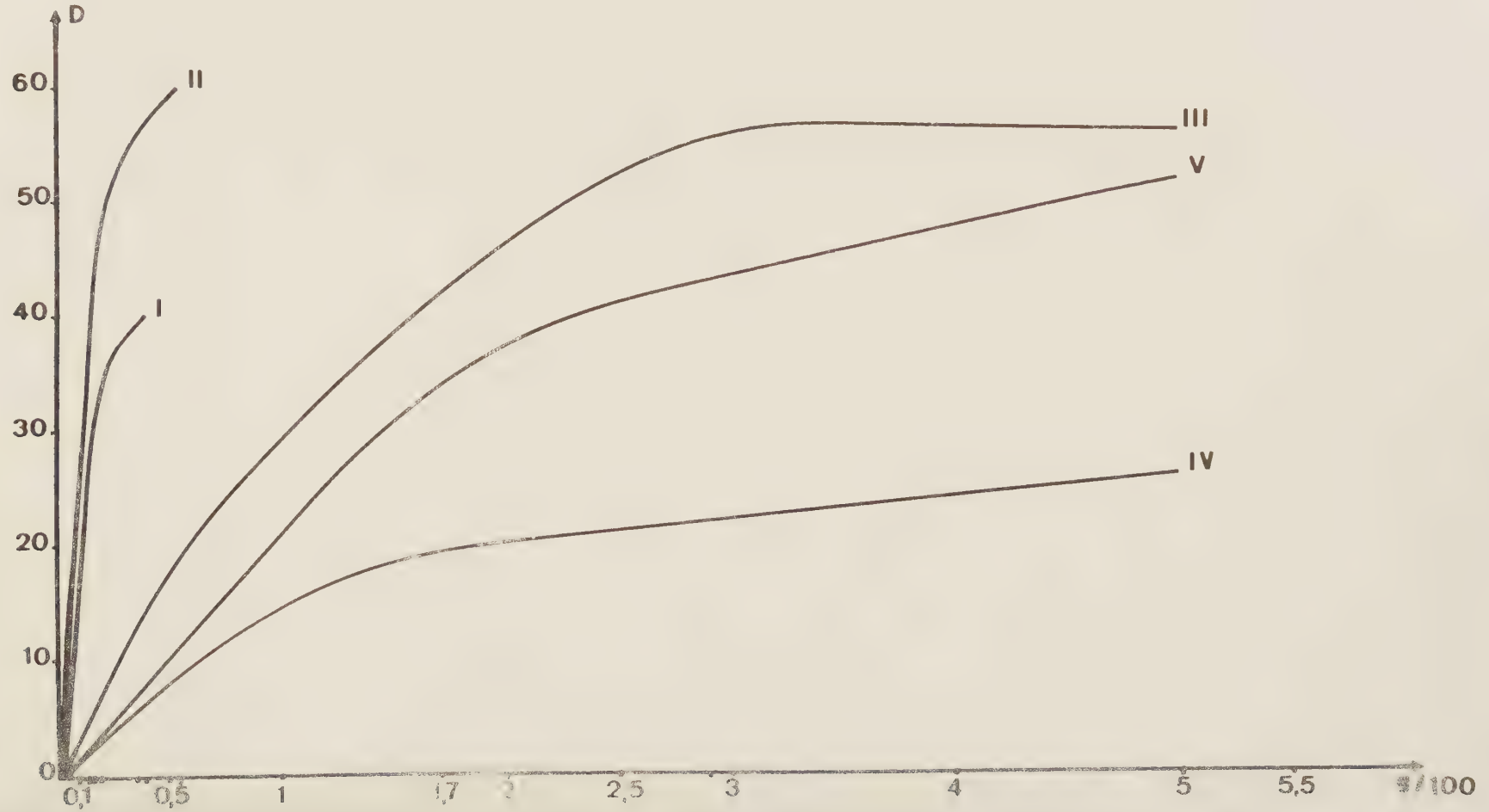


Fig. 8

Variations de la durée de l'anesthésie moyenne (d) en minutes de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

---

Abscisses : concentration en g/100 ml.

Ordonnées : durée de l'anesthésie moyenne en minutes.

I : 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy))-éthyl] -amino-2-phénylpropane.

II : 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl] -amino-2-phénylpropane.

III : Cocaïne.

IV : Maxicaïne.

V: Xylocaïne.

Fig. 8

Variations de la durée de l'anesthésie moyenne (d) en minutes de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

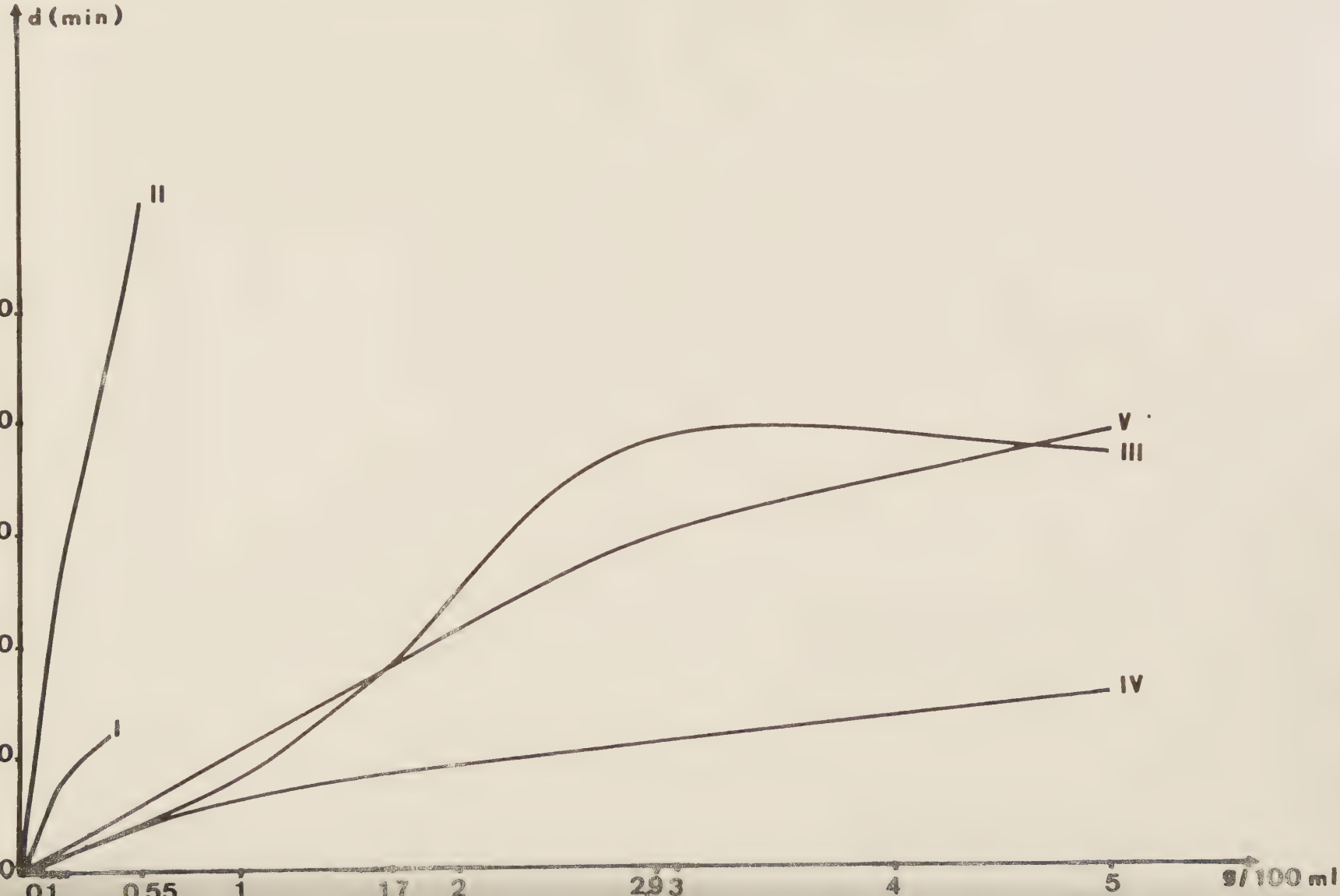


Fig. 9

Variations du temps de défervescence (Td) en minutes de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations

---

Abscisses : concentration en g/100 ml.

Ordonnées : temps de défervescence en minutes.

I : 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy))-éthyl]-amino-2-phénylpropane.

II : 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane.

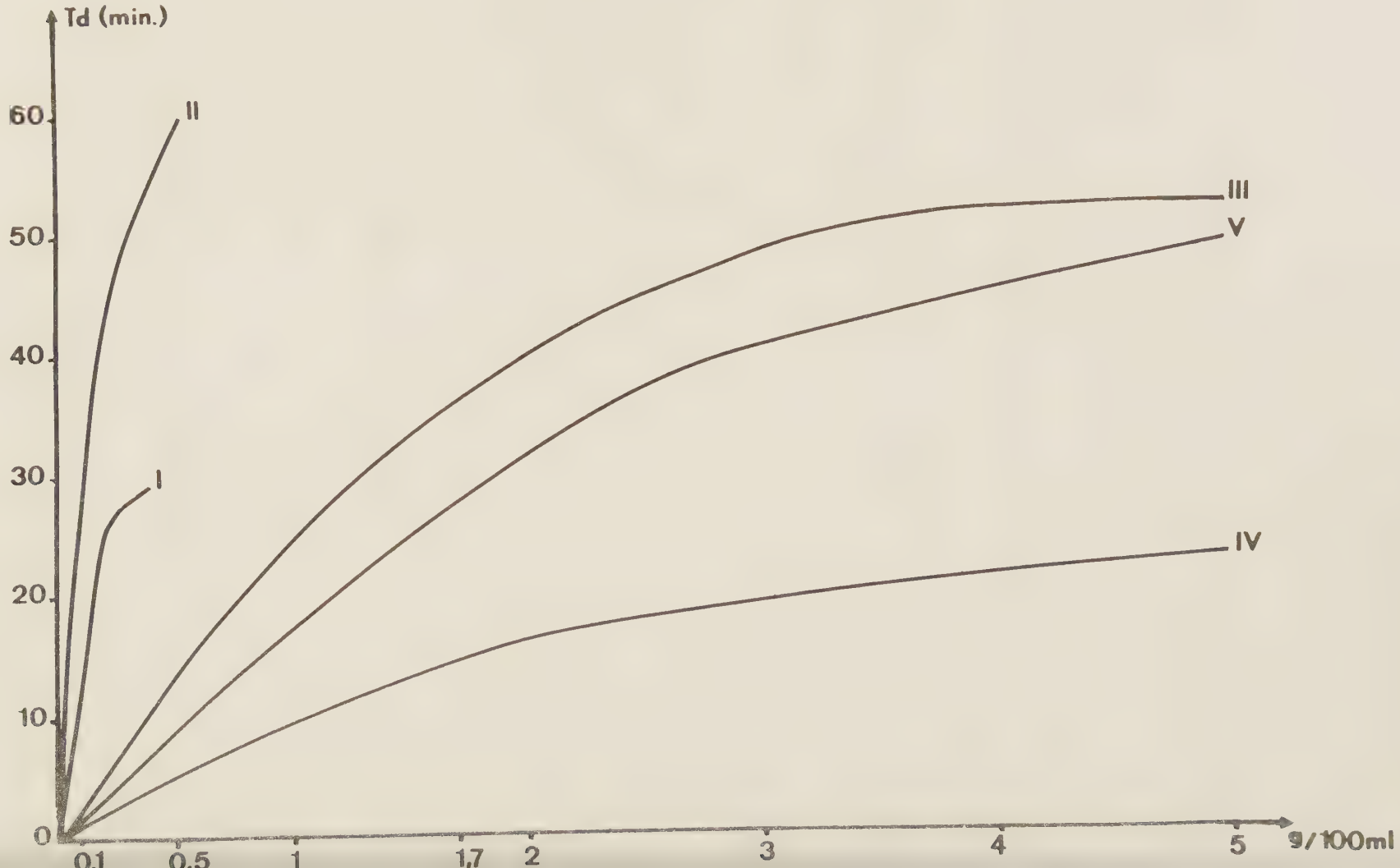
III : Cocaïne.

IV : Maxicaïne.

V : Xylocaïne.

Fig. 9

Variations du temps de défervescence (Td) en minutes de chacun des produits étudiés en fonction des concentrations



C H A P I T R E II

ANESTHESIE DE CONDUCTION

MATERIEL ET METHODES

Pour tester le pouvoir anesthésique local de conduction de nos composés, nous nous sommes adressés à une préparation neuro-musculaire in situ : les effets de l'anesthésie locale de conduction se détectent par l'inhibition ou par l'atténuation des contractions musculaires provoquées par l'excitation électrique du nerf en amont de la région anesthésiée.

Nous avons adopté la préparation nerf sciatique-muscle tibial antérieur du lapin, méthode préconisée par LECHAT et coll. (1964) dérivant de celle de CHEYMOL (1957) et de BOURILLET (1959) pour l'étude des curarisants.

Les lapins adultes (Oryctolagus cuniculus L de souche Bourgogne) ont été anesthésiés par une injection intrapéritonéale d'uréthane (1g/kg).

-On isole le nerf sciatique sur une grande longueur en écartant les muscles biceps fémoral et demi-tendineux. On ligature la partie distale et on charge le nerf sur une électrode de platine.

- On met à jour le muscle tibial antérieur sur toute sa longueur. On isole le tendon de l'articulation tibio-tarsienne et on le relie à une jauge de contrainte.

- L'excitation électrique du nerf sciatique se réalise avec des impulsions électriques rectangulaires de 4 mA d'intensité et de 1 msec de durée, à raison de 1 stimulation toutes les 2 secondes (stimulateur Hygo Sachs).

- Les contractions musculaires ont été enregistrées sur le Dynograph Offner Beckman.

- Les solutions des produits étudiés ont été injectées dans la gaine du nerf sciatique au niveau des rameaux terminaux qui pénètrent dans le muscle. L'infiltration se fait avec un volume constant de 0,10 ml.

Nous cherchons la concentration la plus petite infiltrée dans le nerf, capable d'inhiber fortement ou d'abolir complètement les contractions musculaires.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

L'effet anesthésique local de conduction des composés I et II a été étudié comparativement avec celui du chlorhydrate de procaïne.

Dans les conditions expérimentales adoptées, des trois produits testés, le composé II s'est révélé le plus puissant anesthésique local de conduction.

En effet, son activité anesthésique locale se manifeste dès la concentration de 0, 005 g/I00 ml (5μg) alors que le composé I n'est actif qu'à partir de 0,05 g/I00 ml (50μg) et le chlorhydrate de procaïne à partir de 0,1 g/I00 ml (I00μg).

Les concentrations minimales efficaces pour inhiber complètement les contractions musculaires sont respectivement de 0,05 g/I00ml pour le composé II, 0,5 g/I00 ml pour le composé I et de 1 g/I00 ml pour le chlorhydrate de procaïne (fig. I0).

Dans l'ensemble, le pouvoir anesthésique local de conduction du composé II est 20 fois plus puissant que celui du chlorhydrate de procaïne et I0 fois plus puissant que celui du composé

Fig. IO

Enregistrement des contractions du muscle tibial antérieur de lapin après infiltration de différents anesthésiques

---

En I : lapin n° 22.

↑ 1 : infiltration de 0, IO ml de 2-N-[β -4- propionylphénoxy) - éthyl] -amino-2-phénylpropane à 0,05 g/IOO ml.

En II : lapin n° I2.

↑ 2 : infiltration de 0,IO ml de 2-N-[β -(4-hydroxypropylphénoxy)- éthyl] - amino-2-phénylpropane à 0,5 g/IOOml.

En III : lapin n° 9.

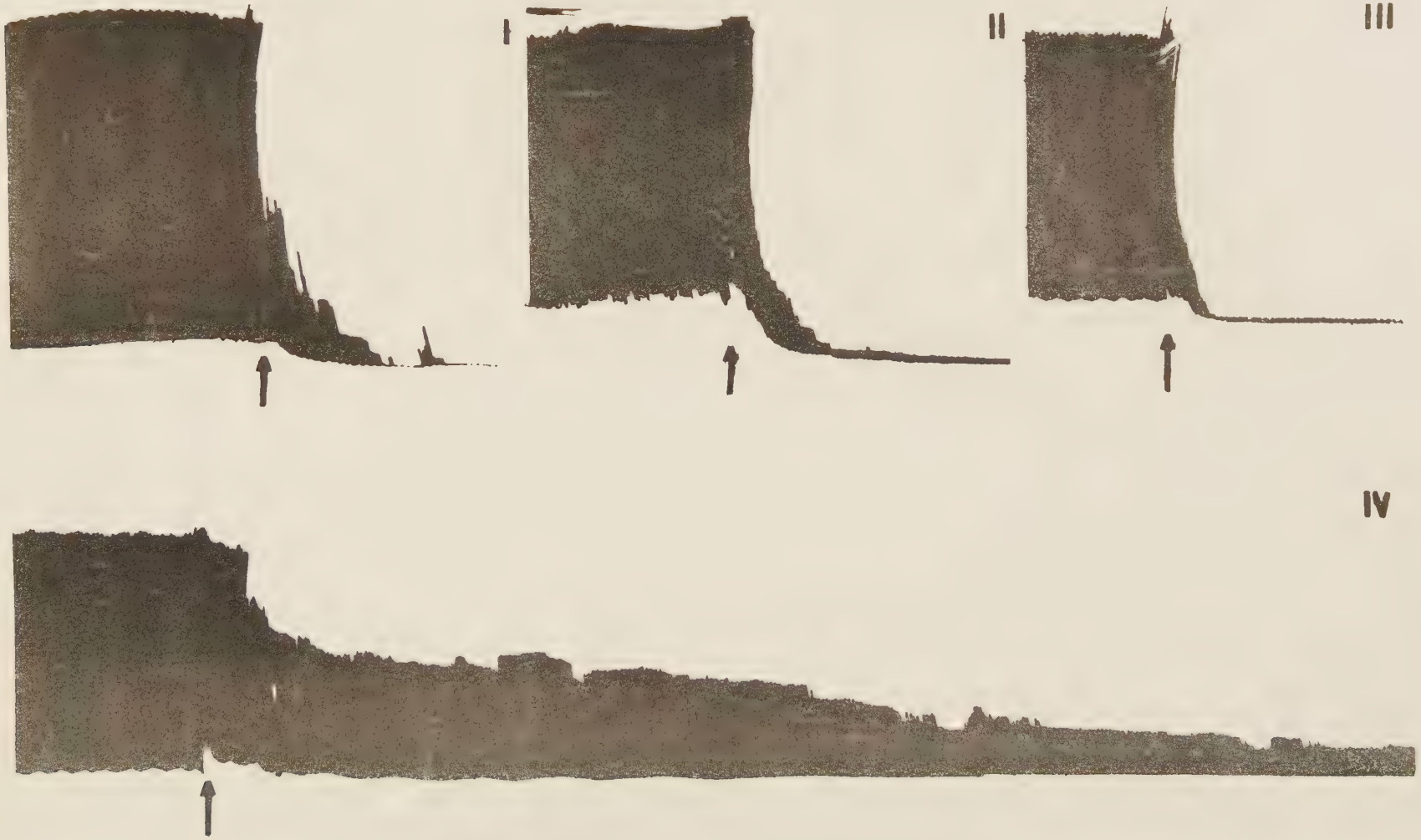
↑ 3 : infiltration de 0,IO ml de chlorhydrate de procaïne à 1 g/IOO ml.

En IV : lapin n° 34.

↑ 4 : infiltration de 0,IO ml de chlorhydrate de procaïne à 0,3 g/IOO ml.

Fig. 10

Enregistrement des contractions du muscle tibial antérieur de lapin après infiltration de différents anesthésiques



C H A P I T R E III

ANESTHESIE D'INFILTRATION

MATERIEL ET METHODES

Nous avons adopté la technique préconisée par BULBRING et WAJDA (1945) basée sur la sensibilité de la peau du dos de cobaye à une excitation mécanique : une stimulation produite par une piqûre d'épingle sur la peau du dos de cobaye à l'état normal provoque un frémissement des muscles peauciers localisés au voisinage de la piqûre; une injection intradermique d'un soluté anesthésique local fait disparaître ce reflexe. Dans le cas où l'anesthésie n'est pas complète, le reflexe peut réapparaître avec la répétition des piqûres dont le nombre mesure le degré de l'anesthésie.

Par convention, on admet que l'absence de réflexe des muscles peauciers après 6 piqûres représente une anesthésie complète.

Nos essais portent sur des cobayes des deux sexes, de 250 g. On utilise 5 animaux pour chaque dose de produit testé. Le soluté salé isotonique a été pris comme solution témoin.

- On rase complètement le dos de chacun des animaux la veille de l'expérience.

- On partage le dos de chacun des cobayes en 4 zones de part et d'autre de la ligne médiane représentée par la colonne vertébrale de l'animal : 2 zones entre les omoplates (I, II) et 2 autres zones, plus en arrière (III, IV).

- Chaque animal est son propre témoin. Comme la peau est plus sensible sur la ligne médiane et plus en avant qu'en arrière, sur le premier cobaye, on injecte le produit testé en I et IV et le soluté salé isotonique en II et III, et inversement sur l'animal suivant.

Les produits étudiés et le soluté salé isotonique ont été administrés par la voie intradermique à un volume constant de 0,25 ml. L'injection intradermique provoque une papule dont on détermine le contour par un trait d'encre.

Nous avons utilisé l'anesthésiomètre du Professeur LECHAT qui permet d'appliquer sur la peau de l'animal une piqûre de force connue (2,5 g) et reproductible. On a remplacé le crin utilisé pour la cornée de lapin par la pointe d'une aiguille hypodermique de 5/10 à biseau court.

Les piqûres ont été appliquées toutes les 5 minutes pendant une demi-heure dans les zones délimitées par le trait d'encre. On s'est assuré qu'une piqûre sur la papule déterminée par l'injection de soluté salé isotonique provoque une réponse nette.

On fait la moyenne des nombres de piqûres inefficaces appliquées sur chaque papule pendant 6 essais de 6 piqûres chacun, le nombre 36 représentant alors une anesthésie complète.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

L'étude du pouvoir anesthésique d'infiltration des composés I et II a été réalisée comparativement avec celle du chlorhydrate de procaïne et de la xylocaïne.

Dans le tableau VII et la figure 11 nous rapportons comparativement les effets anesthésiques des composés I et II, du chlorhydrate de procaïne et de la xylocaïne en fonction des concentrations utilisées.

La répartition des points expérimentaux moyens en fonction des concentrations suggère des courbes de la forme :

$$y = kd^x$$

y = effet anesthésique

$d = c.IO^2$

c = concentration

k = constante

x = paramètre à déterminer

soit :

$$y = \log.y$$

$$x = \log.d$$

On obtient des droites dont la linéarité a été vérifiée dans le cas de (II), de la procaïne et de la xylocaïne.

Les équations de ces droites étant :

Composé (II) : $y = 0,29375\ x + 1,1122$ pour

$c = 0,01$ à $0,5$ g/IOOml

Procaïne : $y = 0,28283\ x + 0,92535$ pour

$c = 0,05$ à 2 g/IOO ml

Xylocaïne : $y = 0,50878\ x + 0,34706$ pour

$c = 0,1$ à 1 g/I00 ml.

Pour le composé (I) on ne peut envisager une représentation linéaire (vérifiée par le test de linéarité) que par deux droites discontinues :

$y = 0,2I874\ x + 1,033I9$ pour

$c = 0,01$ à $0,075$ g/I00 ml

$y = 0,07082\ x + 1,43893$ pour

$c = 0,1$ à $0,5$ g/I00 ml.

Ces droites ont été représentées en médaillon de la fig. 11; elles sont situées dans une zone de confiance au seuil de 5 p. I00.

La comparaison des droites correspondant à (II), à la procaïne et à la xylocaïne, déterminées par analyse de covariance, a montré que l'effet anesthésique de (II) est significativement supérieur à celui de la procaïne ($p < 0,001$), laquelle est plus active que la xylocaïne ($p = 0,0$)

Si l'on considère une anesthésie moyenne (50 p.I00 de l'anesthésie maximale, soit N = I8), on peut estimer les concentrations correspondantes à partir des équations linéaires obtenues pour chacune des trois substances, soit :

0,03 g/I00 ml pour (II)

0, I5 g/I00 ml pour la procaïne

0, 6I g/I00 ml pour la xylocaïne.

Le rapport de ces concentrations montre que le composé (II) est 5 fois plus actif que la procaïne, laquelle est 4 fois plus active que la xylocaïne.

Quant au composé (I), son efficacité relative à celle du composé (II) varie suivant les concentrations : il est plus actif que (II) pour des concentrations variant entre 0,1 et 0,3 g/100 ml, et moins actif que (II) entre 0,01 et 0,1 g/100 ml.

x

x x

TABLEAU VII

Variations de l'effet anesthésique local d'infiltration du 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl] - amino-2-phénylpropane (I), du 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl] -amino-2-phénylpropane (II), du chlorhydrate de procaïne (III) et de la xylocaïne (IV) en fonction de la concentration.

Produits \ Conc. g/100ml	0,01	0,02	0,05	0,075	0,1	0,2	0,3	0,5	1
I	1). 10,0±0,7 2). 10,0±1,7	15,3±1,2 15,3±2,8	15,0±1,2 15,0±2,7	17,4±1,9 17,4±4,2	32,0±1,5 32,0±3,4	35,3±0,6 35,3±1,4	35,1±0,4 35,1±1,0	35,6±0,3 35,6±0,6	
II	1). 12,9±1,3 2). 12,9±2,9		21,6±1,7 21,6±3,8		27,5±1,9 27,5±4,2	34,9±0,6 34,9±1,4	35,4±0,2 35,4±0,4	36 ±0 36 ±0	
III			1). 14,1±2,4 2). 14,1±5,4		16,1±2,1 16,1±4,8	18,3±1,8 18,3±4,1	27,5±2,2 27,5±5,0	34,8±0,6 34,8±1,3	31,9±1,2 31,9±2,8
IV					1). 6,4±0,2 2). 6,4±0,4	11,4±1,6 11,4±3,6	15,3±0,7 15,3±1,6	17,2±2,0 17,2±4,6	21,3±1,0 21,3±2,4

1). $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ Moyenne et écart type de la moyenne

2). $\bar{x} \pm i_{\bar{x}}$ (5%) Moyenne et intervalle de confiance au seuil de 5%

Fig. 11

Variations de l'effet anesthésique local d'infiltration du 2-N [β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl] -amino-2-phénylpropane (I), du 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl] -amino-2-phénylpropane (II), du chlorhydrate de procaïne (III) et de la xylocaïne(IV) en fonction de la concentration.

Abscisses : concentration en g/100 ml.

Ordonnées : effet anesthésique.

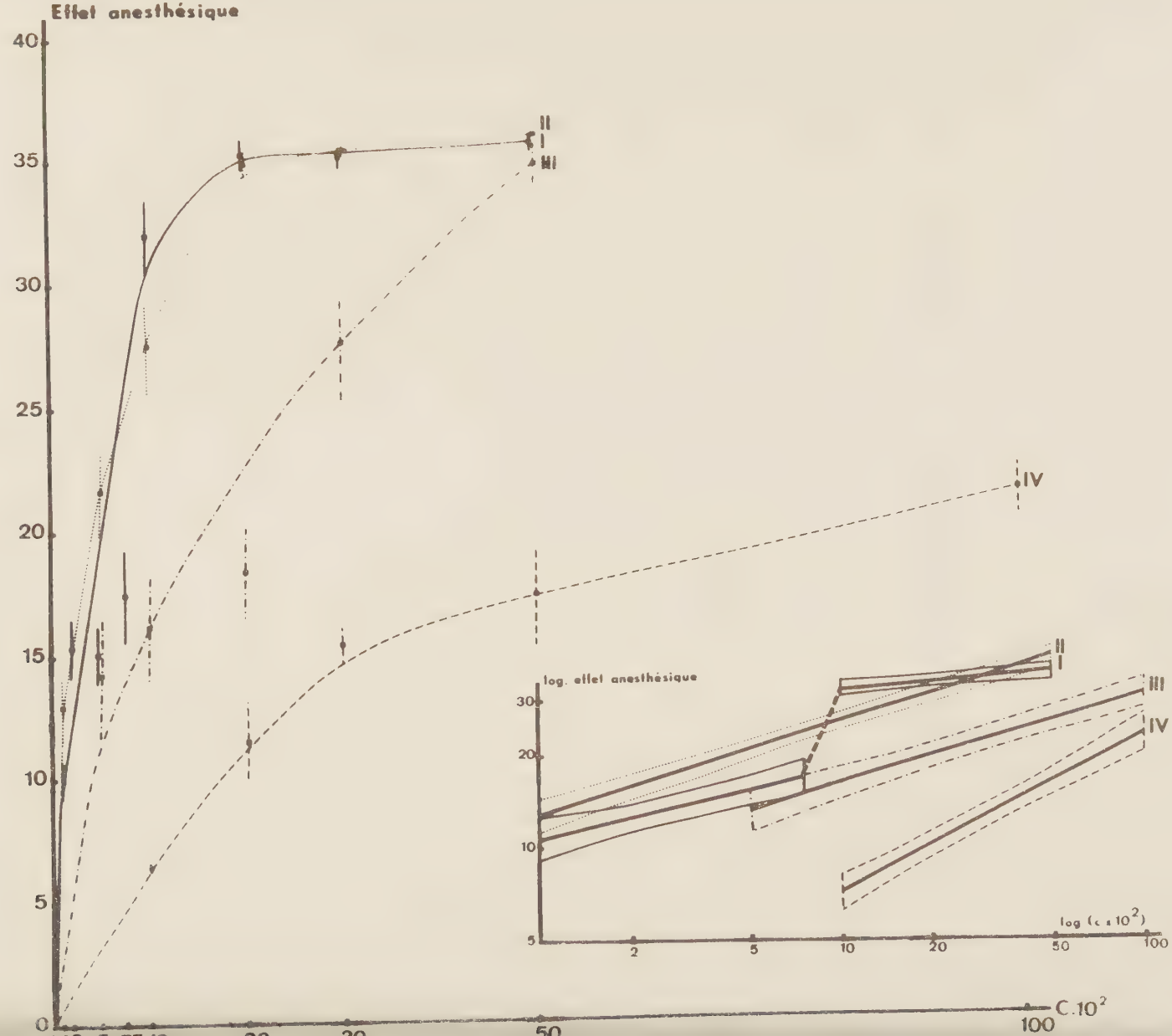
En médaillon : droites ajustées et leurs zones de confiance au seuil de 5 p. 100

Abscisses : log. (concentration 10^2)

Ordonnées : log. effet anesthésique

Fig.11

Variations de l'effet anesthésique local d'infiltration du 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl]-amino-1-phénylpropane (I), du 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-1-phénylpropane (II), du chlorhydrate de procaïne (III) et de la xylocaïne (IV) en fonction de la concentration.



QUATRIEME PARTIE

DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE

DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE

Les expériences réalisées ont mis en évidence le puissant pouvoir anesthésique local du 2-N[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane. En effet :

1)- pour l'anesthésie de surface, il est environ 15 fois plus actif que la cocaïne et la xylocaïne et 50 fois plus actif que la maxicaïne ;

2)- pour l'anesthésie de conduction, il est 20 fois plus actif que la procaïne ;

3)- pour l'anesthésie d'infiltration, il est 5 fois plus actif que la procaïne et 20 fois plus actif que la xylocaïne.

Cette puissance est d'autant plus remarquable que la molécule de ce composé est plus lourde que celle des anesthésiques locaux de référence.

L'activité anesthésique locale de surface du 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane est relativement lente à s'installer. Par contre, son activité anesthésique d'infiltration est plus prompte à se manifester.

Quant au 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane (I), de par sa faible solubilité, il n'a pas pu manifester toute son activité anesthésique.

Toutefois, pour l'anesthésie de conduction, il est 2 fois plus actif que la procaïne et pour l'anesthésie d'infiltration, il a sensiblement la même activité que le 2-N-[β-(4-propionyl-phénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane (II).

Il a été ainsi mis en évidence une diminution du pouvoir anesthésique local par réduction de la fonction cétone de la molécule en une fonction alcool secondaire.

C I N Q U I E M E P A R T I E

RESUME

R E S U M E

Les recherches sur les relations entre la constitution chimique et l'activité anesthésique locale ont porté jusqu'à présent sur des composés de taille moléculaire relativement modeste comme c'est le cas des anesthésiques locaux actuellement employés dans la pratique médicale et odontostomatologique : pour un degré d'activité déterminée, plus la molécule est petite, plus le coefficient thérapeutique exprimé en moles est faible.

Il nous a semblé intéressant, dans le cadre de nos recherches sur les nouveaux anesthésiques locaux, de nous orienter vers des composés de taille moléculaire plus élevée. C'est ainsi que nous nous sommes adressés à deux molécules dont la structure rappelle celle des anesthésiques locaux connus, à savoir :

1)- le 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]- amino-2-phénylpropane (II),

2)- le 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane (I).

Nous avons testé :

1)- le pouvoir anesthésique local de surface,

2)- le pouvoir anesthésique local d'infiltration,

3)- le pouvoir anesthésique local de conduction, des composés I et II en les comparant avec ceux des anesthésiques locaux classiques.

1)- Le pouvoir anesthésique local de surface de I et II a été mis en évidence en suivant la technique de REGNIER basée sur le réflexe oculo-palpébral du lapin. Nous avons pris la cocaïne, la xylocaïne et la maxicaïne comme anesthésiques locaux de référence.

Le 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phényl-propane s'est montré 15 fois plus actif que la cocaïne et la xylocaïne et 50 fois plus actif que la maxicaïne.

2)- Le pouvoir anesthésique local de conduction de I et II a été testé sur une préparation neuro-musculaire nerf sciatique - muscle tibial antérieur du lapin, les produits étant injectés dans la gaine du nerf sciatique au niveau des rameaux terminaux qui pénètrent dans le muscle.

L'action de I et II a été comparée avec celle de la procaïne.

Le 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phényl-propane est 20 fois plus puissant que le chlorhydrate de procaïne. Il est 10 fois plus actif que son homologue alcoylé le 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane.

3)- Nous avons adopté la technique préconisée par BULBRING et WAJDA basée sur la sensibilité de la peau du dos de cobaye pour étudier l'activité anesthésique locale d'infiltration des composés I et II.

Cette étude a été menée comparativement avec celle de la procaïne et de la xylocaïne.

Le 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane (II) est 5 fois plus actif que la procaïne et 20 fois plus actif que la xylocaïne.

Quant au 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane (I), son efficacité relative à celle de son dérivé cétone (II) varie suivant les concentrations : il est plus actif que II pour les concentrations variant entre 0,1 et 0,3 g/100 ml et moins actif que II entre 0,01 et 0,1 g/100 ml.

Les expériences réalisées ont mis en évidence le puissant pouvoir anesthésique local du 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane, tant tronculaire que de surface. Cette puissance est d'autant plus remarquable que la molécule de ce composé est plus lourde que celle des anesthésiques locaux de référence.

Quant au 2-N-[β-(4-hydroxypropylphénoxy)-éthyl]-amino-2-phénylpropane (I), de par sa faible solubilité, il n'a pas pu manifester toute son activité anesthésique. Toutefois, pour l'anesthésie de conduction, il est 2 fois plus actif que la procaïne et pour l'anesthésie d'infiltration, il a sensiblement la même activité que son dérivé cétone, le 2-N-[β-(4-propionylphénoxy)-éthyl] amino-2-phénylpropane (II).

Il apparaît ainsi que la réduction de la fonction cétone en fonction alcool secondaire diminue le pouvoir anesthésique local de la molécule.

x

x x

B I B L I O G R A P H I E

BOURILLET (F.) (1959)

Antagonisme ou potentialisation de la curarisation par quelques molécules soufrées.

Thèse Doct. Pharm., Paris

BÜLBRING (E.) & WAJDA (I.) (1945)

Biological comparison of local anesthetics.

J. Pharmacol. Exptl. Therap., 85, 78-84.

CHEYMOL (J.) (1957)

Appréciation qualitative et quantitative d'une substance curarisante.

Thérapie, 12, 321-356.

LECHAT (P.) (1955)

Bases et conditions expérimentales de l'essai des anesthésiques locaux sur la cornée.

Thèse Doct. Med., Paris.

LECHAT (P.), GIROUD (J.P.), DELEAU (D.), STREICHENBERGER (G.) & LEMEIGNAN (M.) (1964)

Nouvelle méthode de mesure de l'anesthésie locale de conduction.

Med. Exp., 11, 259-266

PINHAS (H.) (1968)

Brevet Français 7255M (PV 136-966), 23-1-1968.

REGNIER (J.) (1929)

Méthode de mesure de l'activité des anesthésiques locaux.

Thèse Doct. Med., Brulliard, Saint-Dizier.

SCHMITT (H.) (1970)

Eléments de Pharmacologie.

Flammarion Médical Ed.

VALETTE (G.) (1969)

Précis de Pharmacodynamie.

Masson et Cie Ed.

Vu et Permis d'imprimer

Toulouse, le 23 novembre 1971

Le Président du Conseil

de l'Université PAUL-SABATIER

M LARENG